

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平 10-502569

(43) 公表日 平成 10 年 (1998) 3 月 10 日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 B	5/00	1 0 2	0277 - 2 J
	5/14	3 1 0	0277 - 2 J
// A 6 1 M	1/28	7720 - 4 C	A 6 1 M

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求

(全 31 頁)

(21) 出願番号 特願平8-532593
 (86)(22) 出願日 平成 8 年 (1996) 4 月 17 日
 (85) 翻訳文提出日 平成 8 年 (1996) 12 月 25 日
 (86) 国際出願番号 PCT/US96/05298
 (87) 国際公開番号 WO96/33753
 (87) 国際公開日 平成 8 年 (1996) 10 月 31 日
 (31) 優先権主張番号 08/434,302
 (32) 優先日 1995 年 4 月 28 日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), JP

(71) 出願人 バクスター インターナショナル インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 イリノイ 60015, ディアフィールド, ワン バクスター パークウェイ (番地なし)
 (72) 発明者 チェン, チ
 アメリカ合衆国 イリノイ 60047, ハウソーン ウッズ, オーバールック ドライブ 4
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腹膜平衡試験を自動的に行うための装置および方法

(57) 【要約】

腹膜平衡試験を自動的に行う方法および装置 (10) が開示される。この方法は、排液流体中の代謝物質の濃度を決定するために十分な量の夜間滯液時間の流体の試料を患者から除去することを包含する。次いで、試料中の代謝物質の濃度が検出され、夜間滯液時間の流体が排液され、そして秤量される。既知の重量の透析物流体は患者に点滴注入され、その後、透析物流体の試料が定期的に取り出され、各試料中の代謝物質の濃度が決定される。定期的に取り出される試料の各々の代謝物質濃度と夜間滯液時間の流体の代謝物質濃度との比が決定される。次いで、所定の滯液時間後に患者から排液が行われ、排液透析物の容積が決定される。次いで、患者の腹膜の物質移動面積係数が、測定された変数の関数として得られる。手段 (10) は、記載の各工程についての方法を行うために提供される。

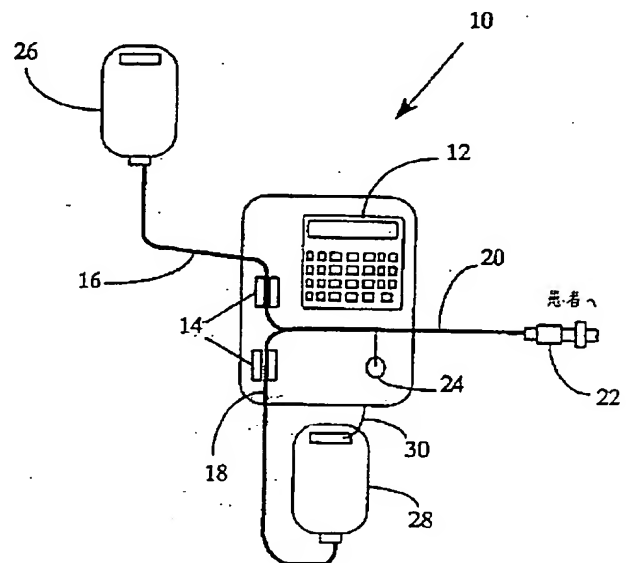


FIG. 1

【特許請求の範囲】

1. 腹膜平衡試験を自動的に行う方法であって、

代謝物質の濃度を決定するために十分な量の夜間滯液時間の流体の試料を患者から除去する工程；

該試料中の少なくとも1つの代謝物質の濃度を検出する工程；

患者から全ての夜間滯液時間流体を排液し、該排液された夜間滯液時間の流体の重量を決定する工程；

既知の重量の透析物流体を患者に点滴注入する工程；

該透析物流体の試料を定期的に取り出し、各試料中の該代謝物質の濃度を決定する工程；

該透析物流体の該定期的に取り出された試料の各々についての該代謝物質の濃度の、夜間滯液時間の流体の該試料の該代謝物質濃度あるいは該血漿水濃度の別の推定値に対する比を決定する工程；

所定の滯液時間後に該点滴注入透析物を該患者から排液し、該排液透析物の容積を決定する工程；および

患者の腹膜の物質移動面積係数を、注入された透析物の該既知の容量、排液された透析物の既知の容量および該定期的に取り出された各試料に対する該所定比の関数として決定する工程を包含する、方法。

2. 前記血漿水濃度は、 $C_{Do} + (P - C_{Do}) [1 - e^{-\gamma(t-t_0)}]$ の形態の1-指数関数への曲線適合を行うことによって、前記定期的に取り出された試料から決定され、ここで、 C_{Do} は時間 t_0 における第1の血漿水濃度であり、「P」は $C_{on} = m p + b$ になるように該血漿水濃度に実験によって相関付けられる数であり、ここで、「m」および「b」は腹膜平衡試験（PET）データのデータベースから決定されることを特徴とする、請求項1に記載の方法。

3. 前記測定される代謝物質は、クレアチニンおよびリン酸塩のうちのいずれか1つであることを特徴とする、請求項2に記載の方法。

4. 複数の異なる代謝物質を測定することをさらに特徴とする、請求項3に記載の方法。

5. 前記測定された代謝物質は、尿素あるいはクレアチニンであることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

6. 前記夜間試料中の代謝物質の濃度の、いずれかの定期的に取り出された試料の濃度に対する比が、直線であると仮定される t_i に対する $\ln(1 - C_{Di}/C_0)$ の勾配に基づくいずれかの所定の時間における比を算出するために用いられ、ここで、 t_i はいずれかの試料が回収される時間であり、(C_{Di} は、時間 t における該比が $-(\exp(f(\text{勾配}_{\text{尿素}})t + \text{切片}) - 1.0$ になるような濃度であり)、 $f(\text{勾配})$ は該勾配の実験的導関数であることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

7. 前記測定された代謝物質が尿素あるいはクレアチニンであることを特徴とする、請求項 6 に記載の方法。

8. 前記計算された物質移動面積係数が一組の標準値と比較されて、患者の腹膜の輸送度を決定することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

9. 腹膜平衡試験を自動的に行う装置であって、

試料中の代謝物質の量を決定するための夜間滯液時間の該試料を患者から除去する手段；

該試料中の代謝物質の濃度を検出する手段；

患者から全ての夜間滯液時間の流体を排液し、そして既知の重量の透析流体を該患者に点滴注入する手段；

該患者から排液される該夜間滯液時間の流体を秤量する手段；

該夜間滯液時間の流体の試料を除去するための該手段は、点滴注入された透析流体の試料を定期的に取り出すための手段でもあり、そして該検出手段は定期的

に取り出された各試料中の代謝物質量を検出するための手段であり；

所定の滯液時間後に該患者から回収した後に、該点滴注入透析物の容積を決定する手段；および

該患者の腹膜の物質移動面積係数を、注入された透析物の該決定された容量、排液された透析物の既知の容量、および該定期的に取り出された試料の各々について決定される代謝物質の、夜間滯液時間の流体の試料中で決定される代謝物質

あるいは血漿水濃度の他の推定値に対する比の関数として決定する計算手段：
を備えた装置。

10. $C_{Do} + (P - C_{Do}) [1 - e^{-\gamma(t-t_0)}]$ の形態の 1 - 指数関数への曲線適合を行うことによって前記定期的に取り出された試料から前記血漿水濃度を決定する手段、ここで、 C_{Do} は時間 t_0 における第 1 の血漿水濃度であり、そして「 P 」は $C_{ON} = m p + b$ を有するように該血漿水濃度に実験によって相関付けられる数であり、ここで、「 m 」および「 b 」は腹膜平衡試験 (PET) データのデータベースから決定される、ならびに該「 m 」および「 b 」値を提供する PET データのデータベースをさらに特徴とする、請求項 9 に記載の装置。

11. クレアチニンおよびリン酸塩のうちの少なくとも 1 つを測定する手段をさらに特徴とする、請求項 10 に記載の装置。

12. 前記測定手段が複数の異なる代謝物質を測定する手段でさらに特徴付けられる、請求項 11 に記載の装置。

13. 前記検出手段が尿素あるいはクレアチニンの濃度を検出する手段であることをさらに特徴とする、請求項 9 に記載の装置。

14. 直線であると仮定される t_i に対する $\ln(1 - C_{Di}/C_{ON})$ の計算に基づいて、前記夜間試料中の代謝物質の濃度の、いずれかの時間でいずれかの定期的に取り出される試料の濃度に対する比を算出する手段をさらに特徴とし、こ

こで、 t_i はいずれかの試料が回収される時間であり、 C_{Di} は異なる時間 t_i において取り出されるいずれかの参照試料の濃度であり、そして C_{ON} は夜間滯液時間の試料濃度である、請求項 9 に記載の装置。

15. 前記検出手段は、尿素あるいはクレアチニンの濃度を検出する手段としてさらに特徴付けられる、請求項 14 に記載の装置。

16. 前記計算される物質移動面積係数を一組の格納された標準値と比較して、患者の腹膜の面積および浸透性の程度を決定する比較手段をさらに特徴とする、請求項 9 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

腹膜平衡試験を自動的に行うための装置および方法

発明の背景

本発明は、特殊なタイプの透析治療を患者に処方するために自動化腹膜平衡試験を行うための方法および装置に関する。より詳細には、本発明は、本出願人によって1992年10月13日に米国特許出願第07/959,922号として出願され、1994年5月9日に米国特許出願第08/239,936号として再出願された米国特許出願に開示されているセンサーシステムを用いる装置および方法に関する。これらの米国特許出願の開示は、本明細書において参考として援用される。この米国特許出願のセンサーシステムは、患者の腹膜の拡散および水圧輸送特性を自動的に評価するための自動化された方法および装置において用いられる。

透析の分野では、ある形態の透析治療は、患者の臨床特性に依存して異なる処方形態をとり得る腹膜透析として公知である。具体的には、腹膜透析においては、患者の血流と腹腔内の流体との間に拡散勾配が形成される結果、毒素が除去される。この除去速度は、与えられた毒素の「物質移動面積係数」(MTAC)に主に依存する。腹腔と血流との間のグルコース濃度の差によって、浸透で流体除去が誘発される。グルコースは体内に拡散するので、正味の毛細管経由限外濾過速度が交換開始時に最大になり経時的に指数関数的に減少するように、この勾配は減少する。同一の透析液を用いる交換の間に行われる毛細管経由限外濾過は、種々の溶質のMTAC、全体の水圧伝導率(L_{PA})およびリンパ液吸収率(Q_L)に依存する。

患者が腹膜透析をやめてしまう主な原因は、不適切な透析である。ある患者にとって適切な療法が別の患者にとって十分ではないことがあり得ることが、経験から分かっている。この理由は、クリアランスと限外濾過との両方に影響を与える独自の物質移動面積係数を各患者の腹膜が有していることにある。高輸送速度を有する患者は、より速く平衡状態に達する傾向にあるので、短期間の頻繁な交換を必要とする。従って、夜間に腹膜透析を行うことによって、これらのタイプの患者に必要な透析が通常達成され得る。あるいは、日中の携行式腹膜透析が用

いられ得る場合もある。

高い平均輸送速度を有する患者は、24時間当たり7.5～9.0リットルの透析液が用いられる標準的な用量の腹膜透析で典型的には透析が成功する。低い平均輸送速度を有する患者は、患者がいくぶんかの残存の腎機能を有している場合は、標準的な腹膜透析で維持され得る。このタイプの膜透過性を有する身体のコツがより大きい患者には、より高用量の腹膜透析療法が必要になり得る。最後に、低輸送速度を有する患者は、標準的な腹膜透析に維持されると、典型的には不適切な透析の徴候および症状を発現し得る。その結果、高用量の腹膜透析あるいは血液透析自体を用いる治療に変化を持たせることが必要になり得る。

1983年以來、尿素、クレアチニン、グルコース、タンパク質、カリウムおよびナトリウムの腹膜移送速度ならびに排液容積および残存容積を体系的に測定することが一般的になっている。代表的には2リットル（L）の2.5%グルコース溶液を用いる4時間の滯液時間（dwell）の交換で行われる腹膜平衡試験として知られている試験で、この測定は行われる。試験は、診断目的、予後目的および透析療法計画目的について非常に有用であることがわかっている。

特に、標準化された「腹膜平衡試験」（PET）は、特定の条件下でクレアチニンおよびグルコースの透析物対血漿比を測定することによって、腹膜クリアランスおよび限外濾過速度を規定する。膜透過性が同定されると、透析を最適化するために、臨床医は容積（あるいは重量）、流体あるいは食物消費および尿素生成速度のような他のパラメーターに基づいて腹膜透析療法をより正確に選択し得る。PETから得られる結果によって、患者は上記した4つの基本的なグループに分類される。

標準的なPETは、典型的に手動で行われる。初期工程は、公知の容積の交換流体を患者に注入することを包含する。患者はこの容積を一晩保持し、次いで、一晩保持された交換液を排液し、測定し、そして試料を採取する。次いで、公知の容積の新鮮な透析物を、患者の腹腔に点滴注入する。点滴注入後、200mlの流体を定期的に排液する（通常は、0分、120分および240分の間隔）。次いで、排液される流体の少量の試料を採取し、直ちに残留流体を腹腔に再点滴注入する。試料の尿素、クレアチニンおよびグルコース濃度を測定する。「滯液時間」は透

析液が患者によって保持される時間であり、滯液時間の終了時（おおよそ240分）に、すべての流体を排液し、排液される流体の量を測定する。次いで、血液試料を滯液時間の中間（約120分）で採取する。血液試料における尿素、クレアチニンおよびグルコース濃度を測定する。

夜間交換における溶質濃度および時間ゼロでの溶質濃度から、残存容積は $V_{\text{点滯注入}} \times C_0 / (C_{0N} - C_0)$ として決定される。「物質移動面積係数」(MTAC) は、時間に対する $\ln(1 - C_D / C_P)$ の低下勾配を、平均腹膜内容積の負量で乗算したものとして決定される。下付文字「D」は透析物濃度を示し、下付文字「P」は血漿水濃度を示している。この算出されたMTACに基づき、患者が高輸送者、高平均輸送者、低平均輸送者または低輸送者のいずれであるかが決定され得る。夜間交換容積、PET排出溶液およびグルコースに対するMTACから、膜の水圧伝導率 L_p および損失係数 Q_L を決定し得る。これらのパラメータから、様々な治療において限外濾過を予測し得る。これらの決定が行われると、患者が受けるべき治療および治療処方箋のタイプ（すなわち、交換回数、各交換の容積など）を推奨し得る。次いで、1週間全体のクレアチニンクリアランスの評価も得られ得る。

PETから理解され得るように、この方法は、比較的大きな容積の流体の面倒な手動操作を包含していた。さらに、血液試料を得るために体内への侵入も必要になり、これらすべてに時間がかかり、資源集約的である。本発明によると、上記で参照された同時係属出願に開示されている既存のセンサーシステムの使用によってPETが自動化され、この結果、患者に適切な治療を決定するための腹膜平衡試験を行う、非常に効率的で再現性のある方法および装置が得られる。

発明の要旨

本発明の1つの局面によると、腹膜平衡試験を自動的に行う方法が提供される。この方法は、以前に注入された夜間滯液時間の流体の試料を、患者の代謝物質の量を決定するために十分な量だけ患者から除去する工程を包含する。試料中の代謝物質の量が検出される。次いで、夜間滯液時間の流体を患者から排液し、そして排液される夜間滯液時間の流体の重量を決定する。その後、既知の濃度のグル

コースの既知の重量の透析物流体を患者に点滴注入する。次いで、試料を透析物流体から定期的に取り出し、各試料中の代謝物質の濃度を決定する。夜間滯液時間の流体からの試料の代謝物質濃度の、透析物流体の定期的に取り出した試料の各々について代謝物質濃度に対する比を決定する。その後、所定滯液時間後に滴下された透析物流体を患者から排液し、そして排液される透析物の容量も決定する。患者の腹膜の物質移動面積係数は、注入される透析物の既知の容量、排液される透析物の既知の容量および定期的に取り出される試料の各々の所定比の関数として決定され得る。

別の局面において、本発明は、腹膜平衡試験を自動的に行う装置に関する。装置は、試料中の代謝物質量を決定するために、夜間滯液時間の流体の試料を患者から除去するために設けられる。検出器は、試料中の代謝物質量を検出する。すべての夜間滯液時間の流体を患者から排液し、既知のグルコース濃度の透析液流体の既知重量を患者に点滴注入するための装置も設けられる。スケールは、患者から排液される夜間滯液時間の流体を秤量する。夜間滯液時間の流体の試料を除去するための装置は、滴下される透析物流体の試料を定期的に取り出すためにも適用される。夜間滯液時間から試料中の代謝物質量を検出する検出器は、各定期的に取り出される試料中の代謝物質の量も検出する。測定装置は、所定の滯液時間後の患者からの回収の後に、点滴注入される透析物の容量を決定する。次いで、算出装置は、注入される透析物の所定の容積、排液される透析物の既知の容積、および定期的に取り出される各試料について夜間滯液時間の流体の試料中の所定の代謝物質の、取り出された試料中の所定の代謝物質に対する比の関数として、患者の腹膜の物質移動面積係数を決定する。

図面の簡単な説明

本発明について概要を記載したが、添付の図面を参照して本明細書中に示される以下の詳細な検討から、本発明はよりよく理解されるであろう。

図 1 は、本発明に従って自動化腹膜平衡試験を行うための装置の 1 つの実施態様の概略図である。

図 2 は、本発明に従って自動試験を行い、透析物の新たな注入に患者を接続す

るための装置に患者を接続するための、本発明に従って用いられる接続構造の拡大図である。

図3は、自動腹膜試験を行うための装置から試験の結果を得るための流体センサーおよび流体信号分析器への接続を示すブロック図である。

図4は、腹膜平衡試験を行うために本発明で用いられるタイプの代表的なセンサーシステムのより詳細な図である。

図5は、90分および240分のデータを用いた、算出血漿水尿素窒素濃度の実際の血漿水尿素窒素濃度への相関を示すグラフである。

図6は、90分および240分のデータを用いた、算出血漿水クレアチニン濃度の実際の血漿水クレアチニン濃度への相関を示すグラフである。

図7は、代表的な試験交換の間の時間（左側の「y」軸）と $1 - (\text{透析物尿素濃度}) / (\text{血漿水濃度})$ の自然対数（右側の「y」軸）との関数としての透析物尿素濃度のグラフである。

詳細な説明

本発明による方法を行うための1つの装置が、参照符号10として図1に概要が示されている。装置10は本質的に、患者と新鮮な透析物供給源あるいはバッグ26と排液透析バッグ28との間のチューブ16、18および20上のクランプ14の制御を介して、かつ試料中の成分を検出するセンサーに続くフィルタおよび試料ポート24を介して、多数の異なる流れを導くかあるいは再び導くモジュールである。システムは、キーパッド12などの入力装置によって制御され、従来の方法でプログラムされることによって様々な流れを導く。コネクタ22は、本発明の方法を行うために、患者へのおよび患者からの様々な流れを接続するために役立つ。

図2は、本発明による使用に好ましいタイプの接続構成をより明確に示し、図1に示される様々な構成要素をより詳細に示し、透析バッグコネクタ16aを新鮮な透析物バッグに接続するチューブ16の端部を示している。本発明の方法を行う際に、患者に流入するあるいは患者から流出する様々な容積を秤量することが重要であることに留意されたい。この目的のために、新鮮な透析物バッグ26

に関してスケールは示されていないが、図1において、患者から排出された流体を秤量するために用いられるスケール30に排液バッグ28が接続される。従って、方法を行う際にこれらの様々な構成要素を用いることは、以下の検討においてよりよく理解されるであろう。

図3は、自動腹膜平衡試験10を行うための装置が、図4においてより詳細に示されているフィルタおよび試料ポート24を流体センサー32に接続する試料ライン31を介してどのように接続されるかをより明確に示すブロック図である。流体センサー32からの信号である出力は流体信号分析器36に与えられ、次いで流体信号分析器36は自動腹膜平衡試験を行うことによって得られる適切な値を算出し臨床医に提供する。流体信号分析器は、ハードウェアの一部およびそのプログラミングとして、図1のモジュール10の一部であり得る。血液透析器において代謝物質を血液と交換した後に、血液透析器から流出する透析物中の成分を検出する代わりに、図4において概要が示されるセンサー／システム33によって患者の腹腔から採取される試料から成分を検出することを除いて、作動時にセンサー32は同時係属出願第07/959,922号に開示されているセンサーに類似している。

センサー32は、少なくとも尿素センサーである。しかし、好ましい実施態様において、尿素センサーとクレアチニンセンサーの両方が装置に含まれている。尿素およびクレアチニンの感知には様々なアプローチがあり、実質的にいかなるセンサーもこの目的のために用いられ得る。従って、本発明は、いかなる特定のタイプのセンサーにも特定されない。しかし、尿素およびクレアチニンは、毒素除去のマーカースとして用いられ得る重要かつ同定可能な代謝物質である。その他の構成要素は、例えば、とりわけ、尿酸、リン酸塩、カルシウム、ナトリウム、カリウム、グルコースおよび β_2 ミクログロブリンである。

本発明において使用する際に、システム33は、試料ライン31を介して試料に接続され、上記の尿素センサー32を有している。

作動時に、排液バッグ28および新鮮な透析物バッグ26の両方に対して締められているクランプ14を有すること、および自己閉塞ペリスタポンプ(peristaltic pump)あるいはローラーポンプ44を活性化させることによって、システ

ム 3 3 は腹腔から透析物試料を採取し得る。サンプリングライン 4 2 に接続されているライン 3 1 を介してフィルターおよびポート 2 4 に接続されている試料ポート 3 8 の接続点 4 0 を介して、システム 3 3 は試料ライン 3 1 に接続する。ライン 4 2 は接続点 4 6 に接続され、通常閉状態のバルブ 4 8 につながる。接続点 4 6 は、格納コイル 5 2 を有するライン 5 0 にも接続される。格納コイル 5 2 にはまず透析物試料が充填されると共に、過剰な透析物がある場合は、過剰な透析物がライン 5 0 を通ってセパレータ 5 8 に流出する。セパレータ 5 8 は、透析物試料流出物の逆流を防止すると共に、ライン 5 6 の短絡を防止するエアギャップを含む。

格納コイル 5 2 が充填されると、ポンプ 4 4 は停止され、接続点 3 8 からのライン 4 2 を閉じる。次いで、バルブ 4 8 が開放され、試料透析物がバルブ 4 8 を通ってライン 6 2 に流入し、次いで尿素センサー 3 2 に流入して、尿素センサーを通過することが可能になる。ライン 7 2 によって尿素センサー 3 2 と放出セパレータ 5 8 との間に接続される試料ポンプ 7 4 によって、試料透析物が流される。

試料透析物が尿素センサー 3 2 を通ってポンプによって押し出される前に、補給源 7 6 からの参照流体が、ライン 7 8 を通って尿素センサー 3 2 に押し出され、ライン 8 2 を通って第 2 のポンプ 8 0 に押し出される。第 2 のポンプ 8 0 は、好ましくはポンプ 7 4 上の第 2 のローラーヘッドであり得るが、ポンプ 7 4 と同時に動作するように接続された第 2 のポンプであってもよい。

米国特許第 4,686,479 号により詳細に示されているように、尿素センサー 3 2 は、試料透析物が尿素センサー 3 2 にあるかどうかを決定するための空気検出器 6 6 を有するタイプであり得る。センサー 3 2 は、アンモニアに特異的な膜（図示せず）を有する電極 6 8 を用いる。電極 6 8 は「透析物尿素窒素」（DUN）を感知し、これは参照電極 7 0 と比較される。次いで、センサー 3 2 によって生成される信号は信号分析器 3 6（図 3）に結合され、この信号分析器は、以下でさらに詳細に記載するように腹膜平衡試験の結果を得るために多数の計算を行う。

図示しないが、センサー 3 2 はクレアチニンセンサーおよびそれと直列に配置

されているリン酸センサーなどの付加的なセンサーを有し得る。あるいは、センサー32自体が、尿素センサーの代わりにクレアチニンあるいはリン酸センサー

であってもよい。従って、理解されるように、本発明は尿素について記載されているが、他の代謝物質を測定することによって実行され得る。センサー自体は、好ましくは、センサーに読み取られる高濃度標準および低濃度標準を有し、それによって濃度－出力曲線を生成するイオン特異的センサーである。次いで、未知の値が測定され、電圧がこの曲線から読み取られることによって濃度を得る。1つを超えるセンサーが用いられるとき、すなわち、2つのセンサーが用いられるとき、これらのセンサーは直列に配置され、代謝物質の既知の濃度は、各々のセンサーについて特異的な標準に付加される。従って、2つのセンサーを用いる場合、2つの標準のみがあり、すべての代謝物質は同時に測定される。別の構成ではセンサーを並列に配置し得るが、これには代謝物質を個別に読み取ることが必要になり、先に述べた方法ほど有効ではない。

患者による試験の開始時に、また所望であれば定期的に、低参照および高参照標準の両方がシステム33で実行されることによって、システム33が較正される。システム33を低標準で較正するためには、バルブ48は閉状態のままであり、バルブ88は開かれ、それによりライン86を通過して補給源84から低標準流体をポンプ74に引き込ませる。尿素センサー32は低標準を測定し、尿素センサー32を確実に正しく較正するようにこの低標準はバルブの予測範囲と比較される。低標準はまた、試験の間のシステム33の完全性を試験するために用いられ得る。

同様の動作が、高参照標準を用いて行われる。高標準試験を実行するためには、高標準バルブ94を除くすべてのバルブが閉じられる。開状態のバルブ94によって、補給源90からライン92を通過して高標準流体をポンプ74に引き込ませる。高標準流体は尿素センサー32で測定され、高標準範囲で尿素センサーが確実に正しく動作するように、バルブの予測範囲と比較される。

低標準サイクル試験の終了時に、システム33はバルブ48、88および94を閉じ、第2のポンプ80によって空気をライン96に流入させ、次いでバルブ

98および尿素センサー32を通過させ、排出ライン56から排出する期間だけ、空気バルブ98を開く。各流体セグメントの間の空気セグメントは、尿素センサー32ならびにライン62および72が清浄で、実質的な量の残留流体がないこ

とを確実にするのに役立つ。

本発明の方法によると、患者は試験の前日の真夜中を過ぎて腹膜交換を行わないように指示され、自動腹膜平衡試験の前に少なくとも8時間経過させる。また、患者は24時間の間尿を採集し、もしある場合は、透析物全てを採集するように指示される。試験が行われるとき、以下に列挙するようないくつかの患者の入力が、キーボード12を介して入力され得る装置10によって要求される。入力は以下の通りである。

入力	省略記号
a. 身長	H
b. 体重	W
c. 性別	S
d. 姓名およびI. D. 番号	
e. 試験についてのデキストロース%	CGT
f. 試験について注入される流体の量	VTI
g. 夜間滯液時間の間のデキストロース%	CGN
h. 夜間滯液時間の間、注入される流体の量	VNI
i. 24時間の尿容積	VU
j. 過去24時間での交換回数	N _x
k. 各交換で注入される容積	VI _x
l. 各交換で排流される容積	VD _x
m. 交換のグルコース濃度	CG _x
n. 各交換の時間	T _x

上記のように、自動腹膜平衡試験装置は、上記の入力が省略され得るように行 (one-line) ディスプレイを有するキーパッド12を備えている。

試験交換を開始し、患者への接続を行う前に、自動腹膜平衡試験装置は、フィルタおよび試料ポート24を介してシステム33に患者の尿の一部を試料採取得る。過去24時間の間に各バッグから同様な量の透析物も採集される。これらは、「C_U」（尿中の尿素濃度）および「C_{D_x}」（各交換中の尿素濃度）の値を生

成する。このことおよび24時間にわたって尿容積を表す入力「i」から、残留クリアランスは、 $K_R = V_U C_U / (C_{ON} * 1440)$ として計算され得る（C_{ON}は、以下に記載されるように決定され、患者内の夜間滯液時間からの試料中の尿素濃度を指す）。同様な方法で、尿素生成率「g」はまた、 $\Sigma (V_{Dx} C_{Dx}) / 1440$ （mg／分単位で値を得る）として計算され得、リットル単位で値を得る24時間のクリアランスの合計 $\Sigma (V_{Dx} C_{Dx}) / (C_{ON} / 1000)$ として計算され得る。

尿中の尿素濃度を得た後、患者は適切な滅菌手順を介して、図2に示されるラインセットに接続される。前もって取り付けられた空の排液バッグ28は、実際には装置10に接続するフィルタおよび試料ポート24である小さい直径を有するチューブを通る「T字型」接続点で2セットのチューブに分離するチューブ20を介して接続されていることが示されている。コネクター22は患者に接続され、コネクタ16aは新鮮な透析物バッグ26に接続するためのスパイクコネクタである。フィルタおよび試料ポート24のフィルタは各患者の試験について変えられる、代表的には0.22μあるいは0.47μ滅菌フィルタである。

患者からの排液が開始されなければならないことを装置10が伝達するか、もしくは看護婦あるいは臨床医がキーボード12上の適切なキーを押すことによってライン18に接続されている排液バッグのクランプ14に、重力による患者からの排液を開始し、キーボード12上のボタンを押すことは排液が開始されたことを示している。1分後、図2においてフィルタおよび試料ポート24として示されている「T字型」接続部から装置10は試料を採取する。図3および図4を参照して記載されるように、装置の作動によってこの試料中の尿素濃度が測定され、その結果、夜間滯液時間からの試料についての尿素濃度（C_{ON}）が得られる

。排液は20分間、あるいは患者が「液が抜かれた」と感じ始めるまで、継続される。ボタンは装置 10 のキーボード 12 上で押され、排液が停止したことを示す。次いで、夜間滞液時間についての排液時間は、装置 10 によって計算されるかあるいは決定され、(TN) として同定される。排液流体量 (VNO) は、スケール 30 によって秤量される。

新鮮な透析物バッグ 26 からの新鮮な透析物の注入は、ライン 16 および閉鎖されているライン 18 に対応するクランプ 14 を有するライン 16 に対応する開放クランプ 14 を介して開始される。看護婦は、上記のようにクランプ 14 を作動させるボタンを押す、キーボード 12 上の別のボタンが押され、注入が開始されたことを示す。注入が終了すると、別のボタンが押される。これによって、装置 10 が注入時間 (TI) を計算することが可能になる。図 2 に示されるように分離入力モジュールおよびクランプの手動による開閉と共に、外部スケールで秤量が行われ、そして異なるキーパットによって値が手動で入力されると共に、図 2 の接続は単独で用いられ得るが、図 1 に示されるような好ましい実施態様において、ソレノイドクランプ 14 は、排液バッグ 28 および新鮮な透析物バッグ 26 へのラインを開閉するために用いられる。秤量は、好ましくは、図 1 に示される一体型スケール 30 によって行われる。

注入が完了すると、これは「ゼロ」あるいは「参照時間」とされる。次いで、装置 10 は、試料ポートおよびフィルタ 24 を介してシステム 33 に試料を送り、この試料中の尿素濃度はシステム 33 およびモジュール 10 の流体信号分析器 36 によって (C_0) として決定される。次いで、試料は、等しい時間間隔で逐次的に取り出され、プリセット滞液時間、典型的には約 90 分に達するまで、尿素濃度が測定される (C_{Di})。ゼロ時間試料および夜間滞液時間の試料を含む各試料のサイズは代表的には 20 ml の流体であり、その後、この流体は廃棄ライン 56 を介して捨てられるか廃棄される。この量の流体は、ラインセットおよび患者のカテーテルのデッドスペース (dead space) を洗う代表的な試料を得るために必要である。

C_{ON} は血漿／水濃度の推定値として用いられ、次いで、これは物質移動面積係

数の予測において用いられる。 C_{ON} が容易に測定されない範囲にあり得ること、あるいはその他の問題によって C_{ON} の正確な決定が妨げられ得ること（例えば、患者が非常に劣った輸送者であるので、 C_{ON} が血液で十分に平衡化されない）は考えられる。これらの状況下で、 C_{ON} の推定値は、以下のように一時的な透析物濃度（「 D_i 」）から決定され得る。

Levenberg-Marquardt非線形適合法を用いて、関数 $C_{Di} = C_{Do} + (P - C_{Do}) [1 - e^{-\gamma(t-t_0)}]$ が適合され、時間「 t 」での複数の濃度 C_{Di} が得られる。

これは、 C_{Do} が時間ゼロの直後の時間「 t_0 」での濃度 C_{Di} とされる場合の、2つのパラメータを用いる適合である。従って、「 γ 」および「 P 」のみが独立パラメータである。「 P 」によって、血漿／水濃度に正当な近似値が与えられる。図5において、11人の患者について、相関係数「 r 」は、90分のデータについて0.922であり、240分のデータについて0.986である。「 P 」は、真の血漿／水濃度以下に常に位置するので、以下のように訂正が行われ得る：

$$\text{真の血漿／水濃度} = mP + b \approx C_{ON};$$

ただし、「 m 」および「 b 」は、ランダムに選択された患者の組に行われる測定から得られた腹膜平衡試験（PET）データのデータベースから実験的に決定される。当業者に公知のように、正確な曲線適合がない場合、値「 m 」および「 b 」は、以下に述べるような標準的な方法で「訂正因数」を提供する。図5の11人の患者については、90分のデータから算出したとき、 $m = 0.62$ および $b = 9.5$ であり、240分のデータから算出したとき、 $m = 0.98$ および $b = 4.4$ である。より包括的なデータセットによって類似のわずかに異なる定数が与えられることが理解されるべきである。このように決定される C_{ON} は、測定された C_{ON} のチェックを行うか、あるいは実際の夜間濃度の代わりに用いられ得る。

図6は、クレアチニンについての類似のグラフを示している。算出血漿水値と実際の血漿水値との間の値「 r 」は、90分のデータを用いると0.80であり、240分のデータを用いると0.97である。クレアチニンについての「 m 」および「 b 」の適切な値は、90分のデータを用いると0.61および9.56

であり、240分のデータを用いると1.0および4.4である。次いで、以下に記載するようにクレアチニン血漿水濃度を得る際に、得られた算出血漿水濃度は C_{ON} の代わりに用いられ得る。

次いで、得られた値に従って、残留容積が以下のように計算される。

$$RV = \frac{VTI \cdot C_0}{(C_{ON} - C_0)}$$

この計算から決定されるRVが $0.333 \cdot VTI$ よりも大きい場合、RVは

代表的には260である値 $V_{Avg Resid}$ に設定される。

滯液時間の終わりに、患者は排液バッグ28に排液され、次いで排液が秤量される。排液バッグ28の容量を、 $VT0$ とする。

次いで、腹膜についての尿素有物質移動面積係数が以下のように計算される。

$$a. \ y_i = \ln(1.0 - C_{Di}/C_{ON}) \quad x_i = t_i \text{ ただし } i = 0, n$$

b. 勾配およびy切片は、以下の式によって決定される：

$$\text{勾配} = \frac{S \cdot S_{xy} - S_x S_y}{\Delta}$$

$$y \text{ 切片} = \frac{S_{xx} S_y - S_x S_{xy}}{\Delta}$$

ただし、

$$\begin{aligned} S=1 \quad S_x &= \sum_{i=1}^n x_i \quad S_y = \sum_{i=1}^n y_i \\ S_{xx} &= \sum_{i=1}^n x_i^2 \quad S_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i \quad \Delta = S \cdot S_{xx} - (S_x)^2 \end{aligned}$$

次いで、

$$c. \ MTAC_{尿素} = \text{勾配} \cdot V_{AV}, \text{ ただし } V_{AV} = (VTI + VT0) \cdot / 2 + RV$$

d. 4時間の C_D/C_P は、 $Y_{240} = MTAC / V_{AV} \cdot (240) + \text{切片}$ としてMTACから外挿され、 $(C_D/C_P)_{240} = -(\exp(Y_{240}) - 1.0)$ と

なる。

次いで、比は臨床医に表示される。この比に基づき、240分 (C_D/C_P)₂₄₀ が l_1 よりも大きいのか、 l_1 と l_2 との間か、または l_2 と l_3 との間か、あるいは l_3 よりも小さいかに依存して、患者は「高」「高平均」「低平均」あるいは「低」に分類される。次いで、メッセージが臨床医に表示される。 l_1 、 l_2 および l_3 について得られる代表的な値は、各々 0.911、0.846 および 0.781 である。これらの値は、CAPD 患者の断面から決定された平均 (C_D/C_P)₂₄₀ 比 (l_2)、プラス 1 標準偏差 (l_1) および マイナス 1 標準偏差 (l_3) を表している。クレアチニンセンサーが装置に設置されると、上記の工

程と同様の工程が行われる。そして、 l_1 、 l_2 および l_3 についての値は異なり、代表的にはそれぞれ 0.75、0.60 および 0.39 である。尿素についての物質移動面積係数から、クレアチニン（クレアチニンセンサーが装置に含まれていない場合）およびグルコースについての物質移動面積係数が、以下のような分子量関係からそれぞれ計算され得る。

$$MTAC_{\text{クレアチニン}} = MTAC_{\text{尿素}} \frac{(60.06/113.12)^{0.333} (60.06)^{a_1}}{(113.12)^{a_1}}$$

ただし、

$$MTAC_{\text{グルコース}} = MTAC_{\text{尿素}} \frac{(60.06/113.12)^{0.333} (60.06)^{a_2}}{(180.16)^{a_2}}$$

ただし a_1 および a_2 は、0.5 に近い、実験によって決定される定数である。

この関係の性質は主に経験的であるので、 $MTAC_{\text{クレアチニン}}$ および $MTAC_{\text{グルコース}}$ は、様々な焦点 (focus) を有する公式によって $MTAC_{\text{尿素}}$ から決定され得ることが理解され得る。ここに与えられている値は、具体的に示すための値である。さらに、 $MTAC_{\text{尿素}}$ を詳細に計算する必要はないが、切片 $MTAC_{\text{尿素}} = 1$ であるので、関係は勾配_{尿素}、勾配_{クレアチニン} および 勾配_{グルコース} の間で変えられ得ることが理解され得る。従って、 $MTAC$ あるいはクレアチニンおよびグルコースについての勾配値のみを用いると、クレアチニンおよびグルコースの (C_D/C_P)₂₄₀ 比が、上記で尿素について決定されるように決定され得る。

次いでこれらの比は臨床医に表示される。その後、限界濾過の計算が行われる。患者からの典型的な流体除去を推定するために、水圧伝導率 L_{PA} および Q_{Lo} として知られる2つのパラメータが、以下の式を用いて24時間採集期間に入力されるデータから計算される：

$$VD = VI \left\{ 1 + 1.5 L_{PA} \sum_{i=1}^m K_i^{-1} \sigma_i (C_{D,i} - C_{B,i}) (1 - e^{-R_i t / VI}) \right\}^{\frac{2}{3}} e^{-Q_{Lo} t / VI}$$

ただし、

$$K_i = MTAC_i - 1.5 Q_L$$

VI_x = リットル単位での注入容量+残留容量。各交換について1つの値。

VD_x = リットル単位での排液容量+残留容量。各交換について1つの値。

$C_{B,i}$ = ミリモル／リットル単位での尿素、クレアチニンおよびグルコースの血中濃度（尿素の血中濃度はON滞液時間の濃度であり、クレアチニンおよび／またはグルコースの血中濃度は使用者入力および／または「標準」である。大部分について、患者の血中濃度が一定であると仮定される。標準クレアチニンおよびグルコース濃度は、12.5 mg/dlとされ得る〔血中濃度は、各交換について同じであると推定される〕。

$C_{D,iX}$ = ミリモル／リットル単位での初期透析物濃度（クレアチニンおよび尿素について、初期透析物濃度は0である）。各注入は異なるグルコース濃度を有し得ることに留意されたい。

t_x = 各交換についての滞液時間。

合計 $i = 1 \sim m$ は、尿素、クレアチニンおよびグルコースの溶質にわたることに留意すべきである。従って、 K_i は、前に決定された、尿素、クレアチニンおよびグルコースについての3つの物質移動面積濃度値を用いる。パラメータ σ_i は、1.0に近いこれらの3つの溶質の各々についての値を有している。

式は非線形であるので、2つのパラメータを推定するために以下のルーチンが用いられる。この手順は、24時間の採集期間の間の各交換からの注入容積およ

び排出容積を用いる。一对の正確な値 L_{PA} および Q_L によって、以下の工程「d」で示されるように、測定された排出容積と計算された排出容積との間の最小差が得られる。

- a. 値 $Q_L = 0.1$ で開始する。各交換についての排液溶液、期間および排液バッグ中の濃度を用いて、各交換についての L_{PAi} を計算する。
- b. 交換について L_{PA} の算術平均を求める。
- c. 平均 L_{PA} および推定 Q_L を用いて、各交換について排液容量を計算する。
- d. 最小化関数を以下のように計算する。

$$M = \sum_{i=1}^n |v_{\text{測定値}} - v_{\text{計算値}}|^2$$

- e. 工程「a」から「d」を繰り返して $Q_L = 3.0$ となるまで Q_L を ΔQ_L だけ増分し、最小「M」を得る。
- f. 最小「M」に対応する L_{PA} の値が負あるいはゼロである場合、 $Q_L = 1.5$ に設定し、短期間（6時間未満）の交換のみを用いて L_{PA} を再計算し、使用者に L_{PA} が不正確であり得ることを示す。

測定される代謝物質として、特に尿素に、次いでクレアチニンに重点を置いて本発明を記載したが、多数の異なる代謝物質の測定は、当業者に明らかな方法で計算を適切に調整しながら、本発明を実行するために用いられ得ることが理解される。例えば、尿素およびクレアチニンセンサーに加えてグルコースセンサーを用いて、各透析物試料の2種類の分析を行い得る。

このように本発明を詳細に記載したが、本発明を制限せずに規定する添付の請求項から、本発明はよりよく理解されるであろう。

【図1】

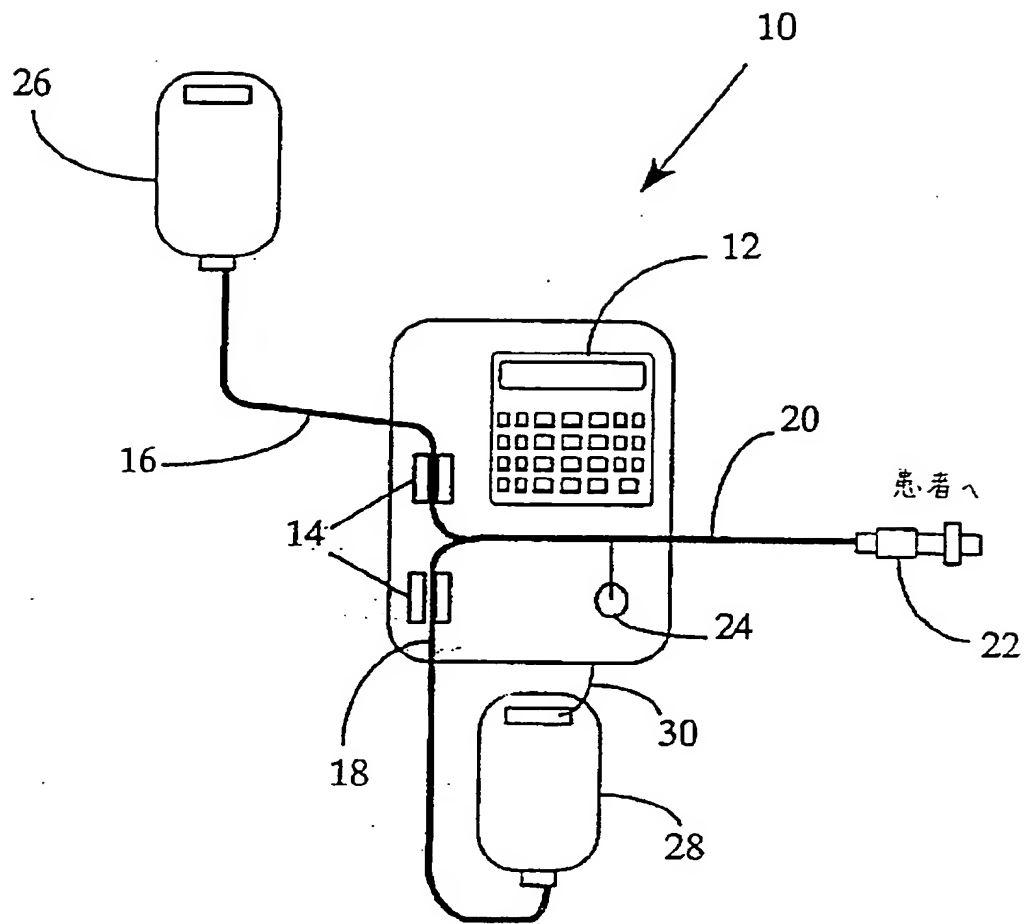


FIG. 1

(22)

【图 2】

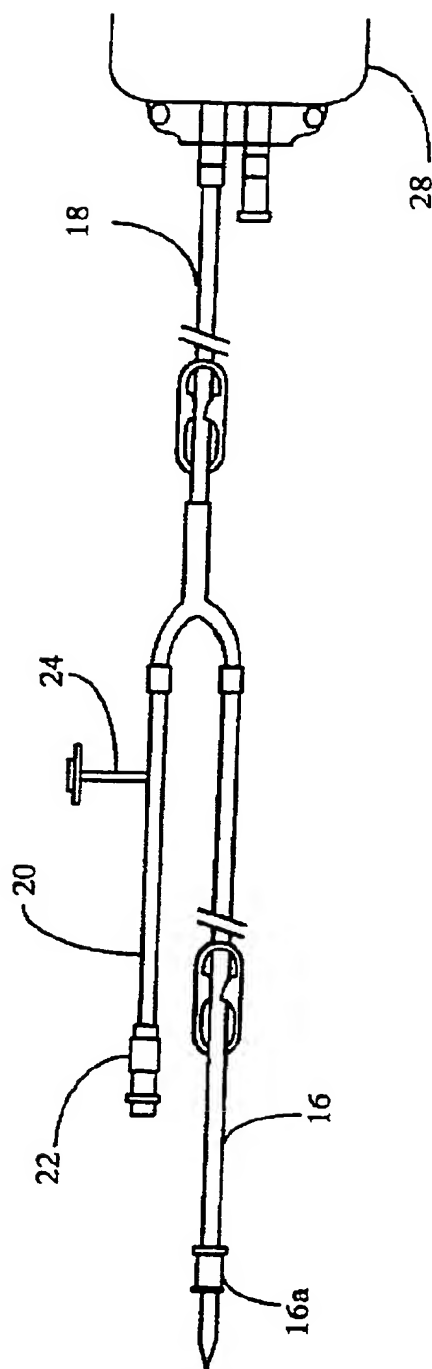


FIG. 2

【図3】

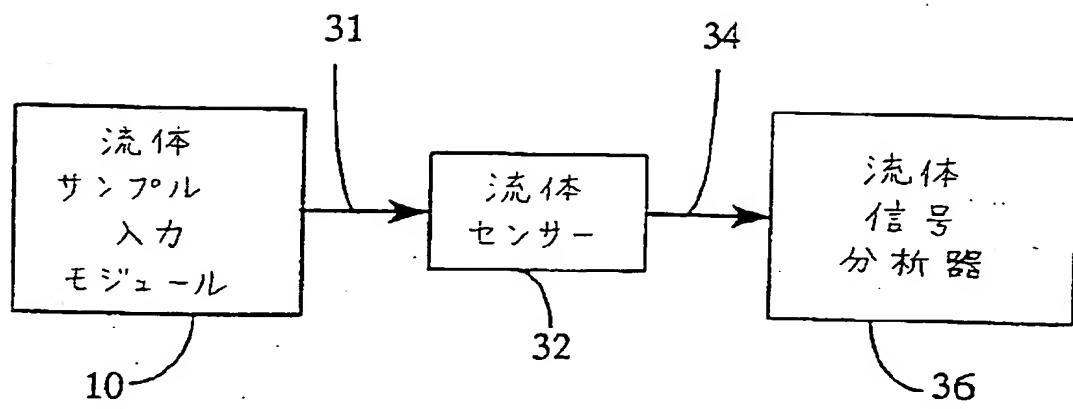
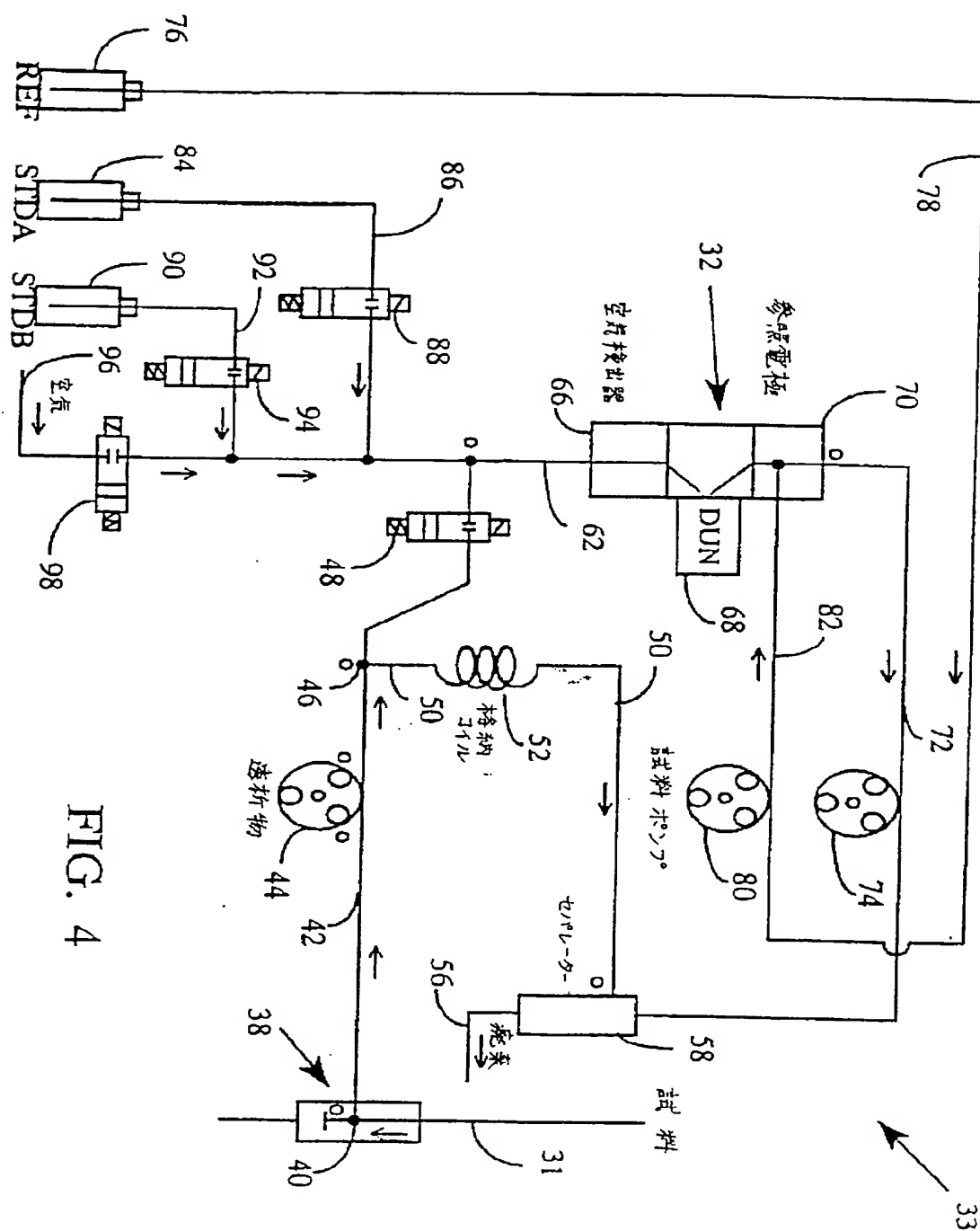


FIG. 3

【图4】



【図5】

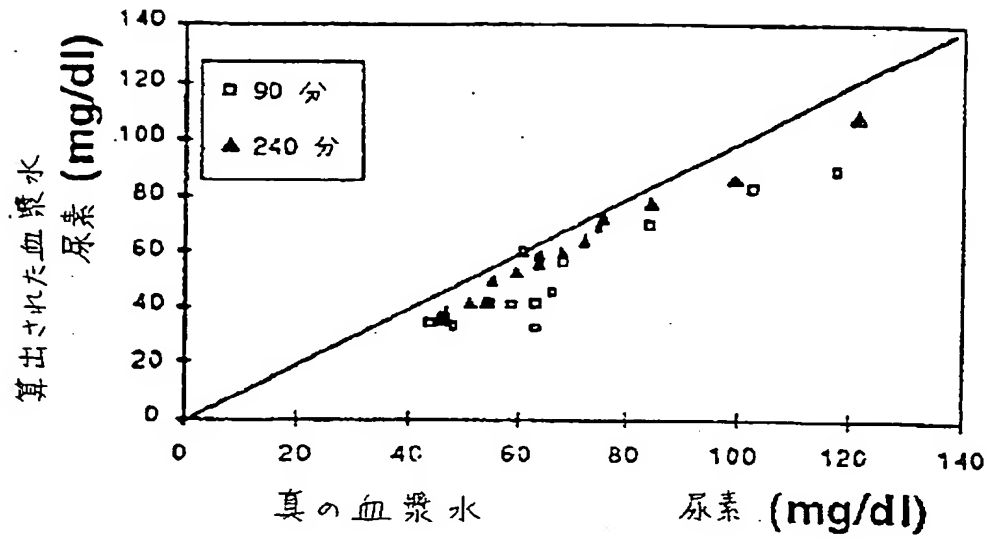


FIG. 5

【図6】

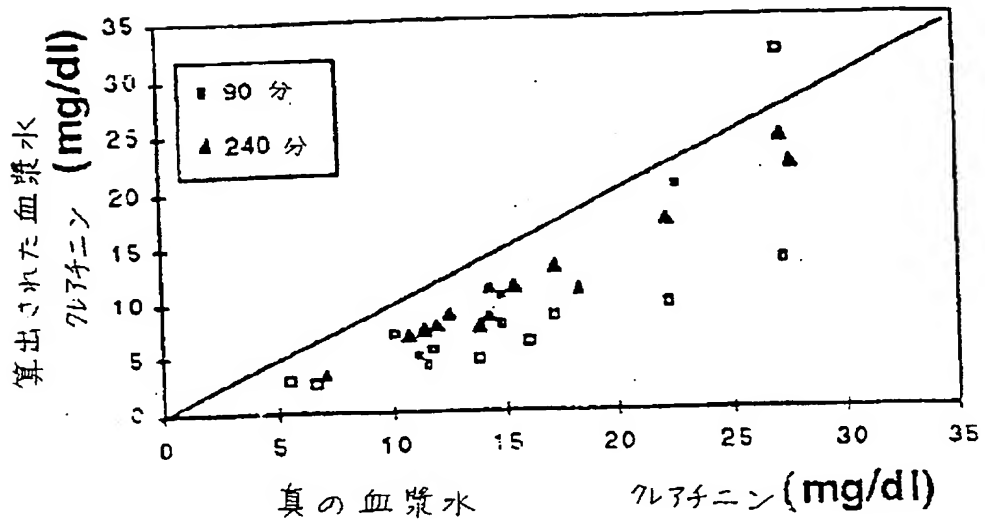


FIG. 6

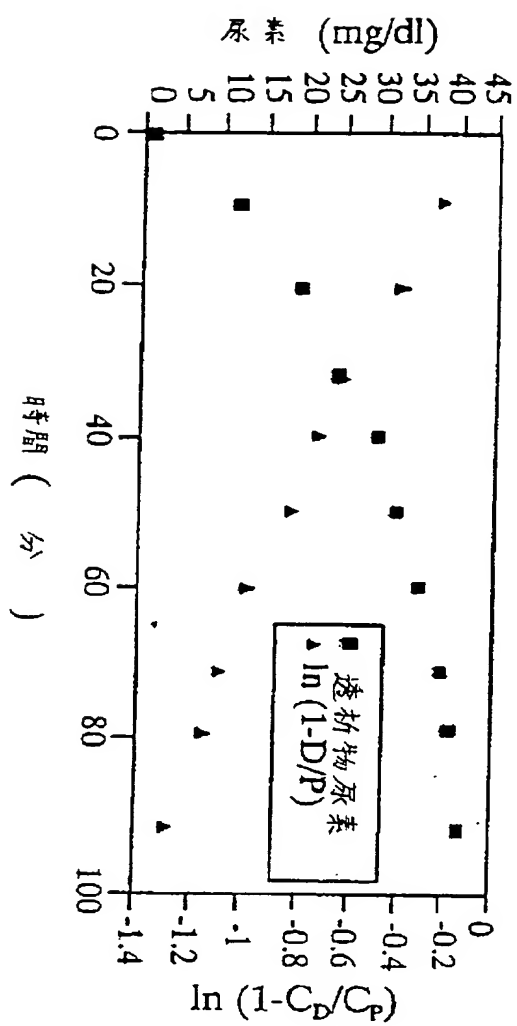


FIG. 7

[国际调查报告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61M1/28		International Application No PCT/US 96/05298
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE, vol. 44, no. 1, 1 June 1989, pages 5-33, XP000068840 LYSAGHT M J ET AL: "MEMBRANE PHENOMENA AND MASS TRANSFER KINETICS IN PERITONEAL DIALYSIS" see the whole document	9-16
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 016, no. 466 (C-0989), 28 September 1992 & JP,A,04 166166 (NEC CORP), 12 June 1992, see abstract	9-16
A	US,A,5 308 315 (KHURI RAJA N ET AL) 3 May 1994 see abstract see column 2, line 31 - column 4, line 28	9
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 26 July 1995		Date of mailing of the international search report 01.08.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5118 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, TX 31 631 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zeinstra, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/US 96/05298

☒ (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP.A.0 495 412 (PARADIGM BIOTECHNOLOGIES PARTN) 22 July 1992 see abstract; figures see column 3, line 30 - line 53 ---	9
A	US.A.5 110 477 (HOWARD DAVID B ET AL) 5 May 1992 see abstract; figure 2 see column 4, line 61 - column 6, line 62 ---	9
A	US.A.5 324 422 (COLLERAN LISA ET AL) 28 June 1994 see abstract; figures 24-27 see column 1, line 27 - column 3, line 26 -----	9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US96/05298

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
PCT Rule 39.1(iv) Method of treatment of the human body by therapy
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No.

PCT/US 96/05298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-5308315	03-05-94	WO-A- 9503839 US-A- 5405315	09-02-95 11-04-95
EP-A-0495412	22-07-92	US-A- 5230702 DE-D- 69200166 JP-A- 5329204	27-07-93 14-07-94 14-12-93
US-A-5110477	05-05-92	NONE	
US-A-5324422	28-06-94	CA-A- 2134075 EP-A- 0655004 JP-T- 7506522 WO-A- 9420156	15-09-94 31-05-95 20-07-95 15-09-94

フロントページの続き

(72)発明者 エマーソン, ボール

アメリカ合衆国 ミネソタ 55416, セ
ント ルイス パーク, ヨセミテ アベニ
ュー サウス 2654

(72)発明者 ケシャビアン, プラカッシュ

アメリカ合衆国 ミネソタ 55441, プ
ライマウス, 41エスティー アベニュー
ノース 10840

THIS PAGE BLANK (USPTO)

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**

THIS PAGE BLANK (USPTO)